INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19

BUSCA REALIZADA ENTRE 10 E 12 DE ABRIL DE 2020

– 42 ESTUDOS E 17 PROTOCOLOS ENCONTRADOS –

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA

Foram analisados 33 ensaios clínicos registrados (15 nos EUA e 18 na China) que referem a utilização da cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19. Outros 6 estudos profiláticos foram incluídos e analisados separadamente. Dentre os 33 ensaios, 4 relataram que não foram projetados para serem randomizados, 2 eram estudos de braço único e não exigiam randomização, e 27 relataram usar algum tipo de randomização. Os ensaios de tratamento incluíram 12.894 indivíduos, e os de profilaxia 45.400, nem todos os estudos registrados disponibilizaram informações sobre as dosagens dos medicamentos. Os resultados de poucos desses ensaios já estão disponíveis, porém possuem limitações, assim, são necessários mais estudos para confirmar a eficácia e a segurança do uso desses medicamentos. Os autores concluem que na ausência de outras terapias para COVID-19, deve haver um equilíbrio entre o risco-benefício para inclusão de recomendações destes medicamentos em diretrizes nacionais de manejo e na decisão clínica.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR 2, 7/10 critérios foram atendidos, caracterizando-se como moderada qualidade metodológica. O artigo se refere a busca de informações provenientes de ensaios clínicos registrados nos EUA e China, e traz um panorama sobre a forma como os estudos têm sido conduzidos e se os resultados já disponíveis permitem indicar a utilização da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento.

CLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Resultados de segurança (desfechos – eventos adversos leves e graves e descontinuação do tratamento): autores relatam que uma dose mais alta de cloroquina (CQ) (600 mg 2x/dia) por 10 dias (dose total de 12 g) não deve ser recomendada – 25% dos pacientes desse grupo apresentou prolongamento do intervalo QTc (QTc > 500ms), quando comparado ao grupo de baixas doses de CQ (450 mg 2x/dia, no primeiro dia, seguido de 450 mg 1x/dia por mais 4 dias – dose total de 2,7 g em 5 dias). (Obs.: QTc > 500ms = risco aumentado de taquiarritmias ventriculares). Tais resultados forçaram os pesquisadores a interromper prematuramente o recrutamento de pacientes no grupo de doses altas.

Resultados de eficácia (desfecho primário = mortalidade em 28 dias): a avaliação dos desfechos secundários no 6º dia de acompanhamento mostrou que não houve diferenças estatisticamente

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DISQUE SAÚDE 136

significativas entre os 2 grupos, apesar do maior número de mortes ter acontecido no grupo de doses mais altas de CQ. A taxa de mortalidade foi de 13,5% (IC95% = 6,9-23,0%).

Os autores descrevem que o número limitado de participantes (N = 81) ainda não permite estimar um benefício claro em relação à eficácia da CQ em pacientes com síndrome respiratória grave secundária a infecção por SARS-CoV-2.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação usando a Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane para estudos randomizados indica qualidade metodológica moderada. O estudo apresenta baixo risco de viés de seleção e de viés de performance. Contudo, não foram descritas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores dos desfechos, e houve relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (viés de atrito). Trata-se de um estudo com resultados preliminares, dessa forma, a descrição dos desfechos de eficácia se limitou à análise da mortalidade até o 6º dia de tratamento (seguimento total de 28 dias) e de outros desfechos secundários, como necessidade de suporte de oxigênio ou de ventilação mecânica invasiva, etc. Nem todos os pacientes tiveram diagnóstico confirmado por RT-PCR.

HIDROXICLOROQUINA COM OU SEM AZITROMICINA

COORTE

Este estudo realizou análise de segurança sobre hidroxicloroquina (HCQ) e hidroxicloroquina e azitromicina (HCQ + AZM), a partir de dados de pacientes com artrite reumatoide (AR), sendo 900.000 tratados com HCQ e mais de 300.000 tratados com HCQ + AZM. Os resultados sobre o risco de eventos adversos graves associados ao tratamento com HCQ a curto prazo (1 mês), conforme proposto para a terapia com COVID-19, são tranquilizadores, sem risco excessivo de nenhum dos resultados de segurança quando comparados a pessoas que utilizaram a terapêutica equivalente com sulfassalazina (SSZ). No entanto, o tratamento a longo prazo com o HCQ utilizado para a AR está associado a um aumento de 65% na mortalidade cardiovascular. A combinação entre HCQ + AZM aumenta o risco de mortalidade cardiovascular, dor no peito/angina e falência cardíaca. Os autores concluem que o tratamento a curto prazo com hidroxicloroquina é seguro, mas a adição de azitromicina pode induzir insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular, potencialmente devido a efeitos sinérgicos no comprimento do intervalo QT e alertam para o cuidado com a utilização desta combinação nos casos da COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 08/11 critérios foram atendidos. O estudo apresentou qualidade metodológica moderada, o tamanho amostral é robusto e os fatores de confundimento foram tratados para melhor expressar os resultados. No entanto, limitações próprias de estudos baseados em dados secundários devem ser levados em consideração. Apesar do estudo ter enfoque na segurança do tratamento, a população de estudo foram pessoas com artrite reumatoide e interações adicionais entre o SARS-CoV-2 e o tratamento com hidroxicloroquina precisa ser melhor estudado antes da sua recomendação para esta finalidade, especialmente em combinação com azitromicina.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO

Trata-se de ensaio clínico não randomizado, sem braço comparador (alguns estudiosos consideram coorte), com 1061 pacientes com COVID-19 que receberam hidroxicloroquina e azitromicina e foram acompanhados por 9 dias. A média de idade foi de 43,6 anos e 46,4% eram do sexo masculino. Não foi observada toxicidade cardíaca. Um bom resultado clínico e cura virológica foram obtidos em 91,7% dos pacientes em 10 dias. Um resultado ruim foi observado em 46 pacientes (4,3%); 10 foram transferidos para UTI, 5 faleceram (0,47%) e 31 necessitaram de 10 ou mais dias de internação. Neste grupo, 25 pacientes estão curados e 16 ainda estão hospitalizados. O resultado clínico adverso foi significativamente associado à idade avançada (OR 1,11), maior gravidade inicial (OR 10,05) e baixa concentração sérica de hidroxicloroquina. Além disso, resultados ruins foram associados ao uso de agentes beta-bloqueadores seletivos e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (P <0,05). A mortalidade foi menor em pacientes que receberam mais de 3 dias de HCQ-AZ do que nos pacientes tratados com outros regimes.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação para estudos experimentais não randomizados, somente 3/9 critérios foram atendidos, caracterizando-o com baixa qualidade metodológica. Somente o resumo e um quadro foram divulgados, e não o relato completo do estudo. As seguintes informações faltam: não se sabem as características de *baseline* dos pacientes; se eles receberam tratamento similar, para além da intervenção; se houve grupo controle; se houve diversas mensurações antes e depois da intervenção; e se a análise estatística foi apropriada.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO DE COORTE

O estudo avaliou se a população (prevenção primária) que faz uso de hidroxicloroquina (HCQ) teria menor taxa de hospitalização por pneumonia em comparação aos não usuários, e se os casos atendidos na emergência com diagnóstico de influenza ou pneumonia (prevenção secundária) e que usam HCQ teriam menos hospitalização por pneumonia nos 30 dias seguintes em comparação com os não usuários. Foram analisados dados retrospectivos de prontuários médicos de 2012 e 2013. Os pacientes que receberam tratamento com HCQ como prevenção primária, apresentaram risco aumentado de hospitalização, quando comparado ao grupo que não fez uso. Na análise de prevenção secundária, o risco também foi aumentado no grupo que foi tratado. Pressupondo que a HCQ tenha efeitos semelhantes na COVID-19 e na influenza, os autores inferem que o tratamento não teria efeitos positivos na COVID-19 e reforçam a necessidade de cautela antes de iniciar estudos prospectivos de intervenção utilizando HCQ.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8/10 critérios foram atendidos. O estudo apresentou boa qualidade metodológica, porém, existem limitações sobre a conclusão de benefícios ou malefícios da hidroxicloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19, já que se baseou na analogia entre esta doença e casos de influenza.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL ANALÍTICO

Estudo que comparou o uso da hidroxicloroquina (HCQ) combinada aos cuidados de suporte, somente. A maior diferença está no momento do início do tratamento: enquanto em um hospital, o diagnóstico era feito em até 24h da entrada, o outro demorou até uma semana. Dessa forma, alguns pacientes receberam a HCQ assim que foram internados no hospital, enquanto outros demoraram até uma semana para iniciar o tratamento. Os autores consideram esse fato como uma randomização ao acaso. Dessa forma, todas as análises foram feitas de forma retrospectiva. Os autores reportam que o tratamento com HCQ não altera o número absoluto de linfócitos circulantes, mas leva a aumento na razão linfócitos/neutrófilos, além de levar a maior necessidade de suporte respiratório e aumentar o risco de intubação.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI for Analytical Cross Sectional Studies*, 3/8 critérios foram atendidos, caracterizando-se com baixa qualidade metodológica. O artigo não está em base *pre-print*, não foi feita avaliação/revisão por pares. Trata-se de uma versão de um artigo supostamente submetido ao NEJM. Não é um estudo randomizado e existem vários fatores de confusão no artigo, que não deixa claro se houve uso do medicamento anterior à internação. Os autores são da área de oftalmologia, campo não relacionado à pesquisa.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO

O artigo traz uma breve revisão narrativa juntamente com a opinião dos autores acerca de sua pouca confiança nos modelos de farmacocinética usados para definir a posologia da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento da COVID-19. Por causa do mecanismo de ação pelo qual se presume que a HCQ tenha ação sobre o vírus SARS-CoV-2, a concentração total do fármaco necessária para eliminar o vírus *in vitro* pode não ser alcançada nos tecidos do corpo. A falta de confiança nas estimativas das concentrações de HCQ nos tecidos afeta a capacidade de avaliar preocupações com a eficácia e a toxicidade. No futuro, são necessários modelos aprimorados de farmacocinética para aumentar a confiança em prever a eficácia da HCQ, avaliar possíveis interações medicamentosas e identificar possíveis efeitos colaterais, como o prolongamento do intervalo QT.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos. Dessa forma, trata-se de um artigo de opinião bem fundamentado na literatura disponível, e que traz um assunto de alta relevância no tratamento da COVID-19 que é a possível toxicidade e/ou falta de efeito da hidroxicloroquina em humanos.

HIDROXICLOROQUINA E CLOROQUINA

REVISÃO RÁPIDA

Há evidências limitadas de atividade *in vitro* de CQ / HCQ contra SARS-CoV-2. Vários ensaios clínicos estão em andamento. Os dados empíricos disponíveis em dois desses estudos (Chen, *et al*. e Gautret, *et al*.) revelam resultados conflitantes. Ambos os ensaios são caracterizados por um pequeno número de participantes e possuem limitações metodológicas. Não há dados disponíveis de acompanhamento dos pacientes a médio ou longo prazo. Os autores informam que ensaios clínicos randomizados de alta qualidade são urgentemente necessários para orientar os formuladores de políticas e os médicos.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação pela ferramenta AMSTAR-2, houve 05/16 critérios atendidos. Trata-se de um estudo realizado em 10 dias, tempo entre as pesquisas e a publicação no periódico, a fim de facilitar a disseminação oportuna dos resultados. No entanto, essas pesquisas não foram tão rigorosas quanto as de uma revisão sistemática, apresentando baixa qualidade metodológica, mesmo para uma revisão rápida. Alguns estudos potencialmente relevantes podem, portanto, ter sido perdidos, particularmente estudos não publicados. Os autores deliberadamente mantiveram sua estratégia de pesquisa ampla para tentar mitigar isso e não aplicaram nenhum critério de exclusão.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO

Apesar de a Organização Mundial da Saúde e a Agência Europeia de Medicamentos declararem não haver dados suficientes para avaliar a eficácia de cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento e prevenção da COVID-19, as Agências reguladoras de medicamentos dos Estados Unidos e França recomendam a utilização dos antimaláricos no tratamento dos pacientes com COVID-19. O artigo também apresenta uma breve entrevista com um médico cardiologista que comenta sobre possíveis efeitos colaterais dos medicamentos: “Estes medicamentos podem desencadear morte cardíaca súbita em 1% dos pacientes, embora sejam casos raros, se milhões de pessoas são tratadas, milhares podem vir a óbito pelo uso do medicamento e não pela COVID-19 em si.”[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de um artigo de reportagem, não há ferramenta para avaliar sua qualidade metodológica. O autor apresenta posições de diferentes órgãos de saúde sobre o uso de Cloroquina e Hidroxicloroquina e a opinião de um médico que alerta para os efeitos adversos que estes medicamentos podem causar.

HIDROXICLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA ASSOCIADA A AZITROMICINA

ANÁLISE SECUNDÁRIA DE ENSAIO CLÍNICO ABERTO, NÃO RANDOMIZADO

Em março de 2020, foram publicados os resultados de um estudo clínico aberto e randomizado que repercutiu mundialmente quanto ao uso da monoterapia com hidroxicloroquina (HCQ) e em combinação com azitromicina (AZ) na COVID-19 com o efeito de resolução da viremia (Gautret, 2020). A fim de preencher uma lacuna deste estudo, os autores utilizaram métodos analíticos mais modernos para mensurar a magnitude do impacto clínico da monoterapia ou da combinação com azitromicina na COVID-19. Os resultados mostraram, partir dos dados do estudo original, um impacto modesto, quase inexistente, do tratamento com a HCQ e obteve efeitos mais significativos na combinação HCQ-AZ, sugerindo potencialmente um papel para co-infecções na patogênese do COVID-19.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramenta para a avaliação deste tipo análise, no entanto, a partir de uma análise crítica do artigo, destacam-se as seguintes limitações: os dados desta análise foram retirados do estudo de Gautret, 2020, desta forma, a interpretação do conjunto de dados apresentados pode estar incorreta; os modelos de análise para os pontos finais do resultado primário (depuração virológica no dia 06) e secundário (depuração virológica durante o estudo) são inferidos a partir da descrição dos autores originais e dos cálculos de potência (projeto caso-controle); e nem todas as co-variáveis estavam disponíveis nos dados originais.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO

Artigo de opinião que comenta o aumento da procura e escassez da hidroxicloroquina (HCQ) após evidências na prevenção contra a COVID-19. Ainda que a indústria farmacêutica tenha se comprometido a manter os estoques desse medicamento, ainda não se sabe qual o prazo e qual será a disponibilidade e taxa de reposição nas farmácias. A manutenção da remissão em pacientes com lúpus imunossuprimidos é particularmente importante, dada a maior vulnerabilidade à COVID-19 e suas complicações mais graves. Pacientes com crises de lúpus provavelmente precisarão de glicocorticoides sistêmicos ou outros medicamentos imunossupressores, aumentando ainda mais o risco de infecção. O artigo sugere que a prescrição médica da HCQ seja feita com responsabilidade e que autoridades desenvolvam uma ação para garantir o acesso da HCQ a pacientes com lúpus e outras doenças autoimunes.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. O artigo refere-se principalmente à realidade norte-americana, ainda que a mesma seja refletida no Brasil.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

ESTUDO *IN VITRO*

Os autores relatam que dois anticorpos monoclonais (mAbs), clonados de células B de pacientes recentemente recuperados do COVID-19, possuem a capacidade de se ligarem especificamente à proteína spike (S) da SARS CoV 2, bloqueando a ligação do viruso ao seu receptor (hACE2) e neutralizando efetivamente a infecção pelo SARS COV-2 S. Os autores sugerem que esses mAbs clonados humanos são promissores para a prevenção e tratamento da pandemia em curso do COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se de um estudo preliminar *in vitro*, metodologicamente bem detalhado, que envolve tecnologia avançada e várias etapas para obtenção dos mAbs. Esses fatores, aliados à dependência de doadores de células B para se obter os anticorpos, e à necessidade de mais estudos *in vivo*, podem dificultar o desenvolvimento rápido de uma terapia eficaz.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASOS

Os autores encorajam o uso do plasma convalescente (PC) na prática clínica para tratamento da COVID-19. Paciente 1: tratado com PC no 12° dia de internação e após o uso houve uma piora do quadro, mas com melhora subsequente e alta hospitalar. Concluiu-se que o PC torna o teste de ácido nucleico rapidamente negativo e melhora clínica significante. Paciente 2: até o 27° dia de internação seu teste era positivo. Ao usar o PC, o teste negativou no 4° dia após o uso. Concluiu-se que o uso do PC deve ser administrado em pacientes que estão por mais de 4 semanas com teste positivo a fim de evitar infecções e não usar de forma indiscriminada o PC. Paciente 3: Após a administração do PC, o paciente sofreu um choque anafilático severo e observou-se que a doadora do plasma tinha histórico de gravidez, que era um dos critérios de exclusão. Desta forma, os autores atentam para seguir estritamente os critérios de elegibilidade de doadores.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de relato de caso, utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram atendidos, o que indica moderada qualidade metodológica. Os autores indicam o uso de PC para pacientes em estado grave, apesar de o paciente 2 apresentar sintomas moderados (há mais de 20 dias hospitalizado). O autor ratifica seus achados a partir de experiência do uso de PC no passado em doenças por SARS-CoV-1, MERS e H1N1, embora relata poucas experiências prévias com SARS-CoV-2. Há uma descrição clara neste estudo de todo do protocolo do uso de PC; critérios de elegibilidade, processamento da amostra de plasma no laboratório e indicação de pacientes para uso do PC. Enfatiza a elaboração de estudos clínicos para assegurar a eficácia do uso de plasma convalescente. Artigo não foi submetido à revisão por pares.

VACINA BCG

ESTUDO TRANSVERSAL ANALÍTICO

Os autores sugerem cautela diante das publicações sobre a COVID-19, pois muitas são advindas de fontes epidemiológicas que resguardam vieses, refletindo diretamente no rigor científico destas publicações. O seu estudo foi motivado por publicações que tratam da associação entre a vacina BCG (antes da década de 80) e a taxa de mortalidade por COVID-19. Não foi encontrada associação entre essas variáveis. Os autores enfatizam a importância de equipamentos de proteção individual, distribuição de testes para a população e o distanciamento pessoal como medidas eficazes. Cita o exemplo da Islândia que não teve a política de vacinação e ao adotar essas medidas a sua curva se mantém plana.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de estudos analíticos transversais, utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5/8 critérios foram atendidos, o que indica moderada qualidade metodológica. Há muitos vieses apontados pelo próprio autor, a saber: a fonte de dados referente à política de vacinação do BCG possui dados incompletos ou sofre mudanças por motivos político-econômicos, dos 68 países escolhidos, 9 não tiveram essa política antes de 1980. Sobre as fontes de dados epidemiológicos da COVID-19 há alguns vieses apontados: A notificação do primeiro caso nos países, configurando a entrada na epidemia, as variações nas disponibilidades de testes nos países, dados confiáveis sobre a epidemiologia da COVID-19, que muitas vezes são publicados quase em tempo real. Todos esses pontos podem influenciar na taxa de mortalidade. Artigo não foi submetido à revisão por pares.

TRATAMENTO, DESFECHOS E PROVÁVEIS SINTOMAS DA COVID-19 EM GESTANTES

REVISÃO SISTEMÁTICA

Revisão sistemática que aborda os sintomas da COVID-19 em mulheres grávidas, os quais se assemelham ao observado na população geral. No entanto, alguns sintomas adicionais entre as mulheres grávidas são febre pós-parto e dificuldades respiratórias. Tratamentos como cloroquina e hidroxicloroquina não são aplicáveis a mulheres grávidas devido aos seus potenciais efeitos adversos no feto e no recém-nascido; portanto, tratamentos de suporte e sintomáticos são indicados, como oxigênioterapia e uso de antibióticos. A infecção por COVID-19 durante a gravidez também aumenta o risco de resultados adversos da gestação, incluindo taxas mais altas de parto cesáreo, baixo peso ao nascer e parto prematuro.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 7/16 critérios foram atendidos, o que indica qualidade baixa a moderada. Não foi realizada meta-análise, as características demográficas da população não foram claramente descritas e os riscos de viés dos estudos individuais não foram levados em conta.

FAVIPIRAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Estudo de superioridade do Favipiravir, como grupo experimental, comparado ao Arbidol (umifenovir), como grupo controle. Comparado ao Arbidol, o Favipiravir não demonstrou eficácia superior em termos de melhora da taxa de recuperação clínica após 7 dias do início do tratamento. Observou-se, como desfechos secundários, que no grupo do Favipiravir houve uma redução na permanência da febre, bem como no tempo para alívio da tosse. A taxa de oxigenoterapia e ventilação mecânica foi a mesma em ambos os grupos, embora o favipiravir tenha se mostrado eficaz na melhora da taxa de recuperação em pacientes com a COVID-19 em estágio moderado (70/98, 71,43%) em comparação ao Arbidol (62/111, 55,86%). O evento adverso, aumento de ácido úrico, foi maior no grupo do Favipiravir e os outros eventos relatados foram semelhantes entre os grupos.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials- Joanna Bringgs*, a qualidade metodológica foi moderada (9/13 critérios atendidos). Embora o estudo tenha sido realizado com alocação dos participantes de forma eletrônica, ele é aberto, o que pode gerar viés de aferição. No grupo controle, o autor utilizou o Arbidol por ser uma das indicações de tratamento de influenza na China, mas não há ensaios clínicos para comprovar a eficácia no tratamento da COVID-19. Como critério de inclusão no estudo, não foi utilizado o teste laboratorial para a COVID-19, pois os autores escolheram para diagnóstico da doença os parâmetros clínicos de infecção de vias aéreas inferiores e laboratoriais (TC de tórax e linfocitopenia/leucopenia). Além disso, o tempo de observação do curso da doença foi curto, sem rastreamento de recidiva dos sintomas. O estudo não foi avaliado por pares.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

ANAKINRA

COORTE RETROSPECTIVA

A coorte retrospectiva de cinco pacientes com síndrome da ativação de macrófagos (MAS), que causa a tempestade de citocinas, demonstrou melhora clínica e sorológica de quatro pacientes após tratamento com infusões intravenosas de Anakinra. Com o tratamento contínuo, três pacientes não apresentaram mais a MAS.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação crítica para coortes, 7/11 critérios foram atendidos. Apesar do pequeno número de pacientes testados e da melhora não ocorrer a todos, os autores acreditam que a terapia para a síndrome de ativação de macrófagos (MAS) pode ser utilizada no tratamento da COVID-19.

INTERFERON-A2B

COORTE RETROSPECTIVA

A terapia com Interferon-a2b encurtou o derramamento viral de SARS-CoV-2 (do inglês, *viral shedding*). Dos 77 pacientes com COVID-19 avaliados no estudo, nenhum exibiu sinais ou sintomas persistentes de disfunção de órgãos. Nenhum dos pacientes desenvolveu dificuldade respiratória com necessidade de suplementação prolongada de oxigênio ou intubação. Nenhum dos pacientes necessitou de terapia intensiva.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação crítica para coortes da JBI, 6/11 critérios foram atendidos. A terapia com Interferon-a2b era muito utilizada em Wuhan no tempo do estudo (20 de janeiro a 16 de fevereiro), onde mais de 50% dos casos iniciavam o tratamento dentro de 72 horas, 75% com 92 horas e 95% com até 10 dias após a confirmação da infecção por PCR. Estes resultados demonstram o potencial do Interferon-a2b no tratamento da COVID-19.

TRATAMENTOS DIVERSOS (INIBIDORES DA ECA E BRA, ARBIDOL, LOPINAVIR E RITONAVIR, INTERFERON ALFA E CLOROQUINA)

COORTE RETROSPECTIVA

Dados de 564 pacientes com COVID-19 demonstraram que a hipertensão foi um fator de risco independente para progressão para pneumonia grave, independente da idade, e aqueles em uso de IECA ou BRA foram menos prováveis de desenvolver pneumonia grave por COVID-19. Antivirais inespecíficos (arbidol, lopinavir/ritonavir, e interferon α), ou cloroquina não tiveram impacto significativo na progressão clínica, e merecem investigação mais aprofundada. Pacientes hipertensos com COVID-19 não devem cessar o uso de IECA ou BRA, a menos que exista uma forte indicação ou mais evidência epidemiológica, dado seus potenciais efeitos protetores.[19]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, houve 03/11 critérios atendidos, indicando baixa qualidade metodológica. Alguns casos tiveram resultados de exames laboratoriais incompletos, dada a variação na gestão clínica entre diferentes hospitais. A geração de dados foi conduzida clinicamente e não de forma sistemática. Houve perda de seguimento de vários pacientes, impossibilitando uma análise robusta do efeito das terapias adjuvantes.

REMDESIVIR

COORTE

Dados de 53 pacientes hospitalizados graves (de um total de 61) demonstraram que houve melhora da evolução clínica (status de suporte de oxigênio) em 36 pacientes (68%) que fizeram uso compassivo do remdesivir (acompanhamento médio de 18 dias). Sete (13%) dos 53 pacientes morreram após a conclusão do tratamento.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 04/11 critérios foram atendidos, o que indica baixa qualidade metodológica. Coorte com pequeno número de pacientes e acompanhamento relativamente curto. Não foram coletados dados de carga viral para confirmar os efeitos antivirais do remdesivir ou qualquer associação entre carga viral inicial e supressão viral. A duração da terapia com remdesivir não foi totalmente uniforme. Falta de informações sobre 8 dos pacientes tratados inicialmente e falta de um grupo controle randomizado.

LOPINAVIR/RITONAVIR

COORTE RETROSPECTIVA

Os autores indicam que a temperatura corporal dos pacientes do grupo teste (Lopinavir/ritonavir) diminuiu mais rapidamente do que no grupo controle, embora o teste não tenha tido diferença significativa. Possíveis efeitos adversos da medicação foram avaliados pelos autores por meio de uma análise bioquímica sanguínea. Os resultados indicam que o grupo teste teve menos efeitos adversos que o grupo controle, embora três análises tenham sido feitas no grupo teste e somente uma no grupo controle.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação crítica para coortes, 8/11 critérios foram atendidos. A metodologia do estudo foi bem conduzida, no entanto os autores não encontraram diferenças significativas para algumas avaliações e, mesmo assim, indicaram que a terapia tem potencial para tratamento da COVID-19.

INIBIDORES DA ECA

ESTUDO DE COORTE

Modelos de regressão logística, não ajustados, indicaram que indivíduos expostos a inibidores de ECA tiveram menor probabilidade de desenvolver a forma grave de COVID-19. O mesmo vale após o ajuste das condições onde os inibidores de ECA podem ser usados (hipertensão, diabetes mellitus, cardiopatia isquêmica e fracasso).[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com avaliação pela ferramenta *Critical Appraisal* para coorte, 8/11 critérios foram atendidos. Estudo que demonstra o potencial da terapia com inibidores de ECA para tratamento da COVID-19. A falta de controle de fatores de confusão indica a necessidade de mais estudos para este tratamento.

METILPREDNISOLONA

COORTE RETROSPECTIVA

Estudo de coorte retrospectiva que analisou prontuários de 97 pacientes internados, sendo que 26,8% eram casos graves de COVID-19. O artigo traz diversos achados sobre fatores de risco para prognósticos ruins, preditores clínico e laboratoriais, características da tomografia de pulmão, e princípios sobre o tratamento. Acerca do tratamento, os pacientes tiveram tratamento de suporte e a administração de medicamentos não foi cegada. Albumina foi administrada conforme a função cardíaca, e suplementação com plasma também foi realizada nos pacientes críticos. No caso de pacientes criticamente graves, metilprednisolona foi administrada por seu efeito anti-inflamatório, de forma a suprimir a tempestade inflamatória. Essa escolha clínica trouxe resultados positivos para os pacientes que dela necessitaram, mas não foi associada com menor tempo para teste de PCR negativo para SARS-CoV-2.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com instrumento de avaliação metodológica para coortes, 9/11 critérios foram atendidos. Trata-se de coorte retrospectiva por análise de prontuários. Faltou detalhamento de que forma os fatores confundidores foram considerados e tratados. O tempo de seguimento foi considerado curto.

PLASMOGÊNIO

ESTUDO DE COORTE

Cinco pacientes com COVID-19 moderada melhoraram significativamente as lesões pulmonares que apresentavam após três inalações com plasmogênio. Dos seis pacientes com COVID-19 grave, cinco aumentaram a saturação de oxigênio após inalação de plasmogênio. E os dois pacientes em estado crítico de COVID-19 melhoraram significativamente a saturação de oxigênio após uma hora da primeira inalação de plasmogênio. A frequência cardíaca de oito dos treze pacientes melhoraram após o início do tratamento, três pacientes não apresentaram alterações e dois tiveram frequência aumentada.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com avaliação pela ferramenta *Critical Appraisal* para coorte, 8/11 critérios foram atendidos. Apesar do N amostral ser pequeno, esta terapia demonstra potencial para tratar pacientes com COVID-19.

CORTICOESTEROIDES

ESTUDO OBSERVACIONAL

Estudo observacional que avaliou 31 pacientes, sendo 11 tratados com corticosteroides (CE) e 20 não. Os achados indicam que o tratamento com CE não influenciou nem o tempo de internação, nem a duração dos sintomas em pacientes com COVID-19, nem o tempo para não detecção da carga viral. Nos casos apresentados, nenhum paciente evoluiu para síndrome respiratória aguda grave (SRAG), então não foi possível avaliar a eficácia do tratamento com CE na prevenção da SRAG.[25]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI for Analytical Cross Sectional Studies*, 4/8 critérios foram atendidos. O pequeno tamanho amostral e a natureza observacional do estudo possuem muitos fatores de confusão intrínsecos, como variabilidade de tratamento, idade dos participantes e o fato de nenhum participante ter desenvolvido a SDRA.

VITAMINA D

ESTUDO TRANSVERSAL COM USO DE MODELAGEM

Foi hipotetizado que em casos leves de COVID-19 não detectado em todos os países apresenta razão confirmada testada de 4,95% (metade da razão atual de casos confirmados na França). Os dados ajustados mostram a França e a Itália (países com menor nível médio de 25OHD) apresentam uma taxa de mortalidade notável mais alta que o Irã, EUA e Suíça.[26]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 02/08 critérios foram atendidos, o que indica baixa qualidade metodológica. Os autores relatam dificuldade de obtenção de vários dados dos pacientes, hora por falta de testes de diagnóstico, hora por divergências de informações entre os diversos países incluídos na análise. Dados de níveis de vit. D foram obtidos a partir de outros estudos, e não dos pacientes infectados por SARS-CoV-2.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

ERITROPOETINA HUMANA RECOMBINANTE (RHEPO)

RELATO DE CASO

Paciente com 80 anos gravemente doente, anêmico e com COVID-19 confirmado por RT-PCR. Durante a sua hospitalização, administrou-se Eritropoetina recombinante (rhEPO), transfusão (plaquetas), antibiótico e antivirais. Após oito dias da admissão do paciente, os sintomas foram atenuados significantemente. O autor descreve algumas hipóteses referentes à atuação da rhEPO, principalmente os efeitos não hematopoiéticos, tais como; a principal via que a EPO atua é no bloqueio de um fator ativador de múltiplas vias inflamatórias, na modulação de citocinas, ação regenerativa e ação anti-apoptóticas. Somado a isso, há ação hematopoiética, em que aumenta a hemoglobina e melhora a função pulmonar, ocorre a reversão do quadro de síndrome respiratória na COVID-19.[27]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de relato de caso, ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 8/8 critérios foram atendidos, o que indica alta qualidade metodológica. Relato de caso em que acompanha o paciente durante todo o curso da doença e realiza o acompanhamento após a alta para confirmação do desfecho. Além da rhEPO, foram administrados antivirais (hidroxicloroquina, oseltamivir, lopinavir/ritonavir) e realizada uma transfusão o que em potencial poderia gerar um viés quanto a avaliação da melhora do quadro clínico pela rhEPO. Requer um estudo clínico para determinar a dose ideal com efeitos citoprotetores e anti-apoptóticos máximos, bem como a toxicidade potencial mínima da rhEPO para paciente anêmicos com COVID-19.

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA

RELATO DE CASO

Um paciente com COVID-19 no início da fase grave foi tratado com oxigenação por membrana extracorpórea. Durante o tratamento, o paciente não apresentou nenhuma complicação como hemorragia, trombose e pneumotórax. Após 15 dias de tratamento, o paciente foi removido do ventilador e observado por mais 9 dias até receber alta.[28]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação crítica para relato de casos, 5/8 critérios foram atendidos, o que indica qualidade moderada. Relato de um caso em que a terapia de oxigenação por membrana extracorpórea se mostrou eficiente para tratamento da COVID-19. Mais testes são necessários para confirmação deste tratamento no tratamento da COVID-19.

MERIMEPODIB

ESTUDO *IN VITRO*

O antiviral Merimepodib (MMPD) inibe de forma não competitiva a inosina-5'-monofosfato desidrogenase (IMPDH) e trabalhos anteriores sugerem que a IMPDH pode interagir diretamente com o SARS-CoV-2. Este medicamento já foi testado em humanos em ensaios clínicos de Fase I e II para outras indicações. Neste estudo *in vitro*, células VERO foram pré-tratadas com merimepodib e então inoculadas com SARS-CoV-2. Em 16 e 24 horas após a infecção, durante a fase exponencial da curva de crescimento viral, o MMPD em 10 µM reduziu os títulos virais em cerca de 3 logs quando as células foram pré-tratadas durante a noite (valor significativo). O efeito antiviral é dependente da dose. O antiviral T-705, de amplo espectro foi o controle do experimento e falhou em inibir a replicação de SARS-CoV-2. No geral, os resultados indicam que as concentrações terapêuticas de MMPD são eficazes na redução dos títulos do vírus SARS-CoV-2.[29]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. Em leitura crítica, trata-se de estudo *in vitro* que usa somente uma linhagem celular e um controle. É possível concluir que o merimepodib possa ser um candidato a terapia para COVID-19, no entanto, são dados preliminares.

ESTATINAS

CARTA PARA O EDITOR – ARTIGO DE OPINIÃO

O autor traz um panorama do uso da classe das estatinas para o tratamento da COVID-19. Recomenda que o início do seu uso para a COVID-19 seja somente em contextos de estudos clínicos, pois há riscos de eventos adversos, tais como; miopatias, lesão renal aguda e aumento das enzimas hepáticas, bem como relata a interação das estatinas com os antivirais (citocromo hepático p450), recomendando não usar Sinvastatina com Ritonavir. Ainda não há evidências que justifiquem a descontinuação das estatinas em pacientes com diabetes e doenças cardiovasculares, portanto devem permanecer com o uso. Em casos de pacientes com lesão cardíaca aguda com a COVID-19, recomenda-se a utilização desse medicamento. Descreve que há estudos conflitantes entre o efeito das estatinas na melhora da lesão pulmonar e assim devem ser mensurados os riscos nos casos em que este for prescrito.[30]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigo de opinião, utilizando a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos, o que indica alta qualidade metodológica. O autor descreve possíveis vias de interação das estatinas com a fisiopatologia da COVID-19 e refere que não há resultados conclusivos quanto ao uso desse medicamento para o tratamento da síndrome respiratória aguda.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

SELAMECTINA E MEFLOQUINA

ESTUDO EXPERIMENTAL *IN VITRO*

A selamectina e a mefloquina foram selecionadas dentre 2406 fármacos, por triagem computacional, e apresentaram atividades antivirais potentes, tanto contra a entrada do vírus no modelo celular estudado (Vero E6), quanto na replicação viral. Os autores consideram que esses dois medicamentos têm potencial para o tratamento da infecção por SARS-CoV-2, e sugerem que ensaios clínicos possam ser realizados.[31]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de estudos *in vitro*. Em leitura crítica, o estudo não foi realizado a partir de testes com SARS-CoV-2, mas sim com um vírus isolado de um pangolim (*Manis javanica*), que possui baixa ou nenhuma patogenicidade em humanos e estreita relação genética com o SARS-CoV-2 (92,2% de aminoácidos idênticos). O ensaio *in vitro* foi realizado em apenas uma única linhagem celular (Vero E6). Embora os resultados do screening farmacológico apontem dois candidatos promissores a um possível tratamento, estudos mais aprofundados com outras linhagens celulares e com o vírus SARS-CoV-2 deveriam ser conduzidos, antes de propor utilizá-los em algum ensaio clínico.

TETRACICLINAS

CARTA AO EDITOR

As tetraciclinas podem ser utilizadas para tratamento da COVID-19, uma vez que atuam limitando a capacidade de replicação do SARS-CoV-2 no hospedeiro, inibem a replicação viral nos pulmões e possuem atividades anti-inflamatórias. Os autores ressaltam ainda que as tetraciclinas são agentes terapêuticos mais seguros do que a cloroquina ou drogas antirretrovirais.[32]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 5/6 critérios foram atendidos. Trata-se de artigo de boa qualidade, opinião com argumentação baseada na literatura disponível sobre o assunto, escrito por autores com experiência na área de farmacoepidemiologia.

PREDITORES DE RISCO PARA TROMBOEMBOLISMO

ARTIGO DE OPINIÃO (COMUNICAÇÃO CURTA)

O estudo avaliou o risco de tromboembolismo venoso, por meio de análise retrospectiva de 1.026 casos internados na China. Foi aplicado instrumento preditor de risco de tromboembolismo "*Padua Prediction Score*" na admissão dos casos. Cerca de 40% foram definidos como de alto risco e o restante como de baixo risco. Foram fatores associados a maior risco de tromboembolismo: alto

risco de sangramento, idade (mais velhos), internação em unidades de terapia intensiva e uso de ventilação mecânica. A morte também foi mais frequente no grupo de alto risco.[33]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar de se tratar de artigo de comunicação curta, para o qual não existe instrumento específico para análise, utilizou-se o mesmo instrumento aplicável para artigos de opinião *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/6 critérios foram atendidos. Destaca-se como pontos fortes do estudo tamanho amostral e o método estatístico que permitiram avaliar o emprego de escore para risco de tromboembolismo, a partir de instrumento já validado para este fim, bem como a observação de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de comparação.

FITOTERÁPICO DA MEDICINA TRADICIONAL CHINESA (QFPDT)

IN SILICO

A Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China e a Administração Nacional de Medicina Tradicional Chinesa emitiram em conjunto um aviso no qual o composto herbal chinês *Qing-Fei-Pai-Du-Tang* (QFPDT) era recomendado de acordo com os efeitos terapêuticos clínicos da MTC integrada e da medicina ocidental. O objetivo do artigo foi avaliar, utilizando plataformas de bioinformática e inteligência artificial, os potenciais mecanismos terapêuticos das ervas que compõe o QFPDT (21, no total) sobre a COVID-19. Observaram que os compostos dessas ervas agem sobretudo sobre o meridiano do pulmão, mas também sobre o meridiano do baço, estômago, eliminando a umidade (fator patogênico associado à COVID-19, segundo a MTC) e protegendo outros órgãos como coração e rim. Além disso, o QFPDT pode auxiliar reduzindo a tempestade de citocinas observada na COVID-19, bem como mitigando a resposta imune excessiva, eliminando a inflamação e regulando as vias relacionadas à imunidade.[34]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta metodológica para avaliar a qualidade de um estudo de bioinformática. Em leitura crítica, o estudo utilizou ferramentas de bioinformática para determinar possíveis alvos biológicos usando a fitoterapia, uma área da MTC. Apesar do uso do composto herbal QFPDT apresentar homologia com alterações observadas na COVID-19, nenhum teste clínico foi realizado neste artigo para demonstrar uma melhora efetiva dos pacientes com COVID-19 tratados com QFPDT.

TOCILIZUMABE / MIO-INOSITOL

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Dados preliminares sustentam a hipótese de um papel causador da IL-6 na condução da resposta inflamatória que leva à morbimortalidade em pacientes com COVID-19 que desenvolvem síndrome do desconforto respiratório agudo. Portanto, anticorpos monoclonais direcionados à IL-6

ou drogas capazes de regular negativamente a IL-6 podem ser eficazes no bloqueio de tempestades inflamatórias. Alguns resultados clínicos promissores, embora não confirmados, mostraram que o tocilizumabe pode melhorar significativamente a oxigenação e o resultado clínico de pacientes com SARS-CoV-2. No entanto, estudos clínicos de inibidores da IL-6, especificamente tocilizumabe, revelaram que seu uso está associado a um aumento da taxa de infecções graves e oportunistas. Ademais resultados preliminares indicam que o myo-Inositol parece exercer regulação da IL-6. No geral, achados indicam que a IL-6 é um dos principais alvos do mio-inositol e aumentam a possibilidade de que pacientes com SARS-CoV-2 com alto nível de inflamação causada por IL-6 possam se beneficiar do tratamento com mio-inositol.[35]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem instrumentos para avaliação metodológica de revisões narrativas. Comparada ao padrão ouro, que é a revisão sistemática, e analisando sua qualidade pelo AMSTAR-2, nenhum dos 16 critérios foram atendidos. No entanto, o estudo é relevante pela extensa discussão acerca da fisiopatologia de doenças pulmonares, como a COVID-19.

ANTIMALÁRICOS, ANTI-IL6, ANTI-IL1 E BARICITINIBE

ARTIGO DE OPINIÃO

A interrupção das terapias em pacientes reumáticos não é recomendada, pois pode ser responsável pelo aparecimento de crises da doença reumática. De fato, o risco de infecção em doenças reumáticas está relacionado à atividade da doença e um surto devido à descontinuação da terapia confere maior risco de infecção. Como o tocilizumabe e o baricitinibe podem começar a ser usados no tratamento de casos graves de pneumonia por COVID-19, sua disponibilidade deve ser garantida para o tratamento de pacientes reumáticos. Se um paciente reumático desenvolver sintomas de qualquer infecção, a terapia imunossupressora deve ser interrompida durante o período da infecção. A única exceção é a hidroxicloroquina, que pode ter potencial terapêutico para COVID-19 e, portanto, não deve ser interrompida em pacientes que o tomem por uma doença reumática. É possível que o bloqueio da IL-6 e o uso de inibidores de JAK possam ter efeitos benéficos na doença pulmonar grave, mas ainda não se sabe o suficiente para recomendar a continuidade desses agentes, pois eles podem afetar adversamente a depuração viral. [36]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação de artigos de texto e opinião, 6/6 critérios foram atendidos, o que indica boa qualidade metodológica. Trata-se de recomendações de especialistas em reumatologia para tratamento de pacientes crônicos que venham a adquirir COVID-19.

DIVERSAS TERAPIAS

ARTIGO DE OPINIÃO

O plasma convalescente contendo anticorpos neutralizantes tem sido utilizado para tratar um pequeno número de pacientes com doença grave, e resultados preliminares mostram melhora clínica em pacientes gravemente enfermos que desenvolveram SRAG. De maneira preocupante, foi demonstrado que um anticorpo monoclonal neutralizante pode melhorar a entrada viral. Um potencial efeito patogênico de anticorpos direcionados ao SARS-CoV-2 seria uma grande preocupação. Um ensaio clínico (ChiCTR2000029765) usando o tocilizumabe relatou controle rápido da febre e melhora da função respiratória em pacientes com COVID-19 grave. Dessa forma, mAbs neutralizantes contra outras citocinas pró-inflamatórias também podem ser úteis. Outra abordagem envolve células-tronco mesenquimais (CTMs), as quais podem reparar os danos às células epiteliais pulmonares e promover a depuração do líquido alveolar. O uso combinado de drogas anti-inflamatórias e antivirais pode ser mais eficaz do que usar qualquer uma das modalidades isoladamente.[37]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de texto e opinião, 6/6 critérios foram atendidos, o que indica alta qualidade metodológica. Trata-se de comentário publicado na *Nature Reviews Immunology*, revista de alto impacto no campo de imunologia, com boa fundamentação da literatura. Discute diversos campos de possíveis tratamentos para COVID-19.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

ESTUDO *IN VITRO*

As imunoglobulinas Gamunex®-C e Flebogamma® DIF (Grifols), disponíveis comercialmente, mostraram reatividade consistente aos componentes do vírus SARS-CoV-2, em concentrações variando de 100 µg/mL com Gamunex-C e 1 mg/mL com Flebogamma (5%) DIF. Os autores sugerem que essas preparações podem ser úteis para o tratamento imediato da COVID-19.[38]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe instrumento de avaliação metodológica de estudo preliminar *in vitro*. Os resultados apresentados precisam ainda ser confirmados por meio de mais estudos, a fim de se atestar a funcionalidade desses anticorpos, tanto *in vitro*, como *in vivo*, antes de se propor uma terapia para a COVID-19.

DIVERSOS MICRONUTRIENTES E MEDICAMENTOS

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Alguns micronutrientes podem modular o curso clínico de COVID-19. Como a vitamina D, sendo que a suplementação deve iniciar antes da infecção. Argumenta-se que, como a prevalência de deficiência de vitamina D é maior nos idosos, e a mortalidade por COVID-19 também, esses fatores

podem estar relacionados. Outros micronutrientes citados são: vitamina A, vitamina C, selênio e zinco. Potenciais opções terapêuticas são citadas para COVID-19, a saber: cloroquina e hidroxicloroquina; inibidor de protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2); remdesivir; favipiravir; lopinavir/ ritonavir; darunavir; viperina, emodina e promazina; ervas com atividade inibitória de protease quimiotripsina-like 3; plasma convalescente e anticorpos monoclonais. Trata-se de uma revisão ampla e pormenorizada dos mecanismos celulares relacionados á infecção.[39]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Avaliando pela ferramenta AMSTAR-2, nenhum dos 16 critérios foi atendido. Trata-se de uma revisão narrativa não sistematizada, porém ampla. A metodologia de como os estudos foram selecionados para compor o relatório não estão claros. Apesar disso, traz considerações importantes acerca dos mecanismos celulares envolvidos na infecção.

HEMODIÁLISE

ARTIGO DE OPINIÃO (COMENTÁRIO)

Artigo que traz comentário sobre uma possível lesão renal aguda (LRA) associada ao COVID-19 devido a tempestade de citocinas. Comenta que a superprodução de citocinas está envolvida no dano bidirecional pulmão-rim. Pacientes com idade avançada, maior gravidade da COVID-19, maior índice de massa corporal, diabetes mellitus, história de insuficiência cardíaca foram positivamente associados ao desenvolvimento de LRA e, portanto, devem ser fortemente monitorados e recomenda-se algumas abordagens diferentes para remoção de citocinas: hemoperfusão direta usando um absorvente neutro-macroporoso; absorção de plasma em uma resina após separação do plasma do sangue total; e absorção usando membranas de alto e médio corte.[40]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI for Text and Opinion*, 4/6 critérios foram atendidos. Trata-se de comentário para avaliar o tratamento no caso de disfunções renais associadas a COVID-19, que podem ser frequentes em pacientes em síndrome respiratória aguda. Traz uma breve, porém bem feita, análise da literatura com possíveis implicações e sugestões de tratamento.

INTERFERON-1

ARTIGO DE OPINIÃO

Busca avaliar o interferon-1 (IFN-1) como possível tratamento da COVID-19 baseado no conhecimento obtido com as experiências do tratamento com IFN-1 contra SARS-CoV e MERS-CoV. Estudos sugerem que o SARS-Cov-2 é muito sensível ao INF-1 e que pode ser utilizado como medida profilática, o que não acontece no caso de SARS e MERS. A partir dos estudos com SARS e MERS, o autor indica que o tratamento com INF-1 deve ser feito nos estágios iniciais da doença, otimizando a terapia antiviral e reduzindo efeitos adversos e que melhores efeitos poderiam ser observados com INF-1beta.[41]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação metodológica de artigos de texto e opinião, 5/6 critérios foram atendidos, o que indica boa qualidade metodológica. Apesar de muitos dados se referirem ao tratamento de SARS e MERS, o autor menciona resultados promissores para o tratamento da COVID-19, relacionando-os a estudos clínicos em andamento.

ANTIVIRAIS, IMUNOMODULADORES E ANTIMICROBIANOS

REVISÃO NÃO SISTEMÁTICA

Os autores apresentam um guia para farmacêuticos hospitalares para tratamento de pacientes com COVID-19. A Federação Internacional de Farmácia e o Protocolo de diagnóstico e tratamento chinês recomendam os antivirais lopinavir-Ritonavir, Arbidol (umifenovir), Interferon, Ribavirina e Cloroquina. Se necessário, pode-se usar também Corticosteroides, Tocilizumabe e Antibióticos. O Comitê Profissional de Farmácia Hospitalar da China também recomenda os antivirais Lopinavir-Ritonavir, Arbidol (umifenovir), Interferon, Ribavirina e Cloroquina. Se necessário, pode-se usar também Corticosteroides, Tocilizumabe e Antibióticos, mas acrescentam o antiviral Favipiravir à lista. A OMS recomenda apenas e se necessário corticosteroides e antibióticos. O CDC apenas corticosteroides e também se necessário. Pesquisas clínicas têm recomendado o tratamento com os antivirais Lopinavir-Ritonavir, Arbidol e Hidroxicloroquina.[42]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliar revisão narrativa. A revisão deste artigo focou apenas em cinco guias de orientações de tratamento de pacientes com COVID-19 e em pesquisas clínicas oriundas da literatura (sem menção de estratégia). Embora tenha sido uma busca rasa, o artigo sintetiza bem os achados e fornece informações importantes para os farmacêuticos hospitalares.

REFERÊNCIAS

1. Rana DR, Dulal S. **Therapeutic Application of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Clinical Trials for COVID-19: A systematic review**. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.03.22.20040964.

2. Borba, M.G.S. *et al*. **Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)**.
MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424.

3. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H, *et al*. **Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study**. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.08.20054551.

4. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, *et al*. **Tratamento precoce de 1061 pacientes COVID-19 com hidroxicloroquina e azitromicina, Marselha, França**. Acesso: 12 de abril de 2020.
Disponível em: https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/

5. Vanasse A, Courteau J, Chiu Y, Cantin A, Leduc R. Hydroxychloroquine (HCQ): an observational cohort study in primary and secondary prevention of pneumonia in an at-risk population. medRxiv. 1o de janeiro de 2020;2020.04.08.20057893.

6. Barbosa, J; Kaitis, D; Freedman, R. Kim, L; Xihui, L. **Clinical Outcomes of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: A Quasi-Randomized Comparative Study**. Submetido ao New England Journal of Medicine.

7. Arnold SL, Buckner F. **Hydroxychloroquine for treatment of SARS-CoV-2 infection? Improving our confidence in a model-based approach to dose selection**. Clin Transl Sci. 2020 Apr 8;
doi: 10.1111/cts.12797. [Epub ahead of print]

8. Gbinigie K, Frie K. **Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review**. BJGP Open 2020;
DOI: 10.3399/bjgpopen20X101069

9. Jaffe S. **Regulators split on antimalarials for COVID-19**. The Lancet. 2020 Apr 11; 395: 1179.
Doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30817-5

10. Lover A. **Quantifying treatment effects of hydroxychloroquine and azithromycin for COVID-19: a secondary analysis of an open label non-randomized clinical trial (Gautret *et al.*, 2020)**. MedRxiv 2020.03.22.20040949;
doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040949

11. Mehta, B; Salmon, J; Ibrahim, S. **Potential Shortages of Hydroxychloroquine for Patients with Lupus During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic**. JAMA Health Forum. April 10th 2020.
Available at https://jamanetwork.com/channels/health-forum/fullarticle/2764607.

12. Xiangyu Chen, *et al*. **Human monoclonal antibodies block the binding of SARS CoV 2 spike protein**.
MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20055475.

13. Pei S, Yuan X, Zhang Z, Yao R, Xie Y, Shen M, *et al*. **Convalescent Plasma to Treat COVID-19**: Chinese Strategy and Experiences.
doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056440.

14. Szigeti R, Kellermayer D, Kellermayer R. **BCG protects against COVID-19? A word of caution**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.09.20056903. Available from:
http://medrxiv.org/content/early/2020/04/11/2020.04.09.20056903.abstract

15. Khan, MA; Khan, N; Mustagir, G; Rana, J; Haque, R; Rahman M. **COVID-19 infection during pregnancy: A systematic review to summarize possible symptoms, treatments, and pregnancy outcomes**.
medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.31.20049304.

16. Chen C, Huang J, Yin P, Zhang Y, Cheng Z, Wu J, *et al*. **Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical**.
medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432.

17. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. **Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome**. ACR Open Rheumatol. 2020 Apr 8.
doi: 10.1002/acr2.11135

18. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, *et al*. **Interferon-α2b treatment for COVID-19**.
MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20042580

19. Feng Z, *et al*. **The Use of Adjuvant Therapy in Preventing Progression to Severe Pneumonia in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Data Analysis**.
medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057539.

20. Grein J, *et al*. **Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19**. The New England Journal of Medicine.
DOI: 10.1056/NEJMoa2007016. Downloaded from nejm.org on April 11, 2020.

21. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y. **Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019**. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 3390-3396.
DOI: 10.26355/eurrev_202003_20706.

22. Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A Folarin A. *et al*. **Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust**. MedRxiv preprint
doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056788

23. Chen M, Changli T, Tan C, Zheng X, Wang X, Jian W, *et al*. **Key to successful treatment of COVID-19: accurate identification of severe risks and early intervention of disease progression**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.06.20054890. Available from:
http://medrxiv.org/content/early/2020/04/11/2020.04.06.20054890.abstract

24. Wu Y, Wang T, Guo C, Zhang D, Ge X, Huang Z. *et al*. **Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19**. QJM: An International Journal of Medicine, hcaa121.
doi: https://doi.org/10.1093/qjmed/hcaa121

25. Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, *et al*. **Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. Med J Aust. 2020 Apr 8.
doi: 10.5694/mja2.50577. [Epub ahead of print]

26. Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. **The Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm in COVID-19 Patients and Associated Mortality**. medRxiv preprint
doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578.

27. Hadadi A, Mortezazadeh M, Kolahdouzan K, Alavian G. **Does recombinant human Erythropoietin administration in critically ill COVID-19 patients have miraculous therapeutic effects?**. J Med Virol. 2020 Apr 8;.
doi: 10.1002/jmv.25839. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32270515.

28. Zhan WQ, Li MD, Xu M, Lu YB. **Successful treatment of COVID-19 using extracorporeal membrane oxygenation, a case report**. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020; 24: 3385-3389.
DOI: 10.26355/eurrev_202003_20705

29. Bukreyeva N, Mantlo EK, Sattler RA, Huang C, Paessler S, Zeldis J. **The IMPDH inhibitor merimepodib suppresses SARS-CoV-2 replication in vitro**. bioRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.07.028589. Available from:
http://biorxiv.org/content/early/2020/04/09/2020.04.07.028589.abstract

30. Dashti-Khavidaki S, Khalili H. **Considerations for statin therapy in patients with COVID-19**. Pharmacotherapy. 2020 Apr 8;
doi: 10.1002/phar.2397. [Epub ahead of print]

31. Fan HH, *et al*. **Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) related coronavirus model**. Chinese Medical Journal, Publish Ahead of Print.
DOI: 10.1097/CM9.0000000000000797

32. Sodhi M, Etminan M. **Therapeutic Potential for Tetracyclines in the Treatment of COVID-19**. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy [Internet]. n/a(n/a).
Disponível em: https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/phar.2395

33. Wang T, Chen R, Liu C, Liang W, Guan W, Tang R, *et al*. **Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19**. The Lancet Haematology [Internet].
Disponível em: https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30109-5

34. Zhao J, Tian S, Yang J, Liu J, Zhang W. **Investigating the mechanism of Qing-Fei-Pai-Du-Tang for the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia by network pharmacology**. Chinese Traditional and Herbal Drugs. ISSN:0253-2670

35. Bizzarri M, Laganà AS, Aragona D, Unfer V. **Inositol and pulmonary function. Could myo-inositol treatment downregulate inflammation and cytokine release syndrome in SARS-CoV-2?**. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Mar;24(6):3426-3432.
doi: 10.26355/eurrev_202003_20715.

36. Ceribelli A, Motta F, De Santis M, Ansari AA, Ridgway WM, Gershwin ME, Selmi C. **Recommendations for coronavirus infection in rheumatic diseases treated with biologic therapy**. J Autoimmun. 2020 Apr 2;:102442.
doi: 10.1016/j.jaut.2020.102442. [Epub ahead of print] Review.

37. Cao, X. **COVID-19: immunopathology and its implications for therapy**. Nat Rev Immunol (2020).
https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3

38. Díez JM, *et al*. **Currently available intravenous immunoglobulin (Gamunex®-C and Flebogamma® DIF) contains antibodies reacting against SARS-CoV-2 antigens**. bioRxiv preprint
doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.07.029017.

39. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, *et al*., **Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic**. Clinical Immunology (2020).
https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108409

40. Ronco C, Reis T. **Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies**. Nat Rev Nephrol. 2020 Apr 9.
doi: 10.1038/s41581-020-0284-7

41. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer-Smadja N. **Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19**. Antiviral Res. 2020 Apr 7:104791.
doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791

42. Song Z, Hu Y, Zheng S, Yang L, Zhao R. **Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience**. Research in Social and Administrative Pharmacy,
https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2020.03.027

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde. **Informe diário COVID-19 (13 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 9 e 10 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
1	NCT04341675/ EUA	Imunosupressor	Sirolimo	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	University of Cincinnati
2	NCT04342182/ Holanda	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Recrutando	10 de abril de 2020	Erasmus Medical Center Maasstad Hospital
3	NCT04341870/ França	Anticorpo monoclonal	Sarilumabe + Azitromicina + Hidroxicloroquina	Sarilumabe	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
4	NCT04342221/ Alemanha	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Recrutando	10 de abril de 2020	University Hospital Tuebingen
5	NCT04341207/ França	Antimalárico	Hidroxicloroquina + azitromicina	Hidroxicloroquina	Recrutando	10 de abril de 2020	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris
6	NCT04341116/ EUA	Anticorpo monoclonal	TJ003234	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	I-Mab Biopharma Co. Ltd.

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 9 e 10 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
7	NCT04341142/ França	Teste de diagnóstico	Teste sorológico	Sem comparador	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Hospices Civils de Lyon
8	NCT04341038/ Espanha	Imunosupressor	Tacrolimo + metilprednisolona	Tratamento usual	Recrutando	10 de abril de 2020	Hospital Universitari de Bellvitge
9	NCT04341441/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina em dose diária Hidroxicloroquina em dose semanal	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Henry Ford Health System
10	NCT04341389/ China	Vacina	Vacina recombinante de coronavírus (vetor de adenovírus tipo 5)	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Insitute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China
11	NCT04341935/ EUA	Antidiabético	Linagliptina	Insulina	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	University of Miami
12	NCT04342169/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	University of Utah

APÊNDICE 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados entre 9 e 10 de abril de 2020.

Nº	Nº de registro/País	Classe terapêutica	Intervenção (grupos)	Controle	Status	Data de registro	Financiamento
13	NCT04342156/ Singapura	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia pós exposição	Medidas preventivas padrão	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Tan Tock Seng Hospital
14	NCT04341493/ México	Antiparasitário e antimalárico	Nitazoxanida + hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Recrutando	10 de abril de 2020	Hugo Mendieta Zeron
15	NCT04341610/ Dinamarca	Terapia celular	célula estromal mesenquimal de origem adiposa alogênica	Placebo	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Rigshospitalet, Denmark
16	NCT04341727/ EUA	Antimalárico, antibiótico	Hidroxicloroquina ou cloroquina + azitromicina	Hidroxicloroquina ou cloroquina somente	Recrutando	10 de abril de 2020	Washington University School of Medicine
17	NCT04341584/ França	Medicamento biológico	Anakinra	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	10 de abril de 2020	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

APÊNDICE 2

Distribuição de estudos na pirâmide de evidências: